



# PATHOLOGIE DER DÄRME

**Dr. Katalin Borka**

**2018**

II. Institut für Pathologie, Semmelweis Universität

# Dünndarm

# Ontogenetische Läsionen

- **1. Meckel-Divertikel**
  - **Perzistenz des Ductus omphaloentericus**
  - 2% in der allgemeinen Bevölkerung
  - Blindsackförmige Ausbuchtung des Ileum (Kinder: 30-50 cm, Erwachsenen: 60-90cm)
  - Kombination mit anderen Mißbildungen
  - Mit Ileumschleimhaut ist ausgekleidet
  - **Komplikationen (4%)**
    - **Peptische Ulzera mit Blutung, Perforation, Volvulus, Invagination, hämorrhagische Infarkte**
    - B12 Mangel (Bakt), **Heterotopes Pancreas- / Magengewebe**

- **2. Mekoniumileus**
  - Zystische Fibrose, Viskose Mekonium führt zu Ileus
- **3. Omphalocele:** Fehlbildung der abdominalen Muskulatur
  - Sackartige Ausweitung der Nabelschnur
- **4. Stenose, Atresien, Duplikationen**
- **5. Gastroschisis:** Fehlbildung der abdominalen Wände
- **6. Malrotation, Situs inversus**
- **7. Heterotopie:** gastrale, pancreas

# Mechanische Krankheitsbilder

- **Volvolus, Invaginatio** (Intusssuzeption)
  - **Zirkulationsstörungen, Nekrose, Peritonitis**
    - **Akutes Abdomen**

# Vaskuläre Läsionen

- **1. Mesenterialinfarkt (>50 Jahre alte Patienten)**
  - Arterielle Thrombose, Embolie, Vaskulitis, Venöse Thrombose, Blutstau (Zirrhose, Cor pulmonale chr.)
  - **Hämorrhagischer Infarkt: mukosal, mural, transmural**
  - Ileus, Peritonitis
- **2. Angina abdominalis (nicht-okklusive)**
  - **Relative Ischämie:** Herzinsuff., Shock, Spasmen, Nach Essen
  - Claudicatio intestinalis (M. Orthner)
- **3. Enterokolitis nekrotisans**
  - Frühgeborene, Hypoxaemie, IRDS
- **4. Angiodysplasie:** Dilatation der mukosale und submukosale Gefäßen (Zökum, Kolon)

# Entzündliche Läsionen

- **Mikrobiell invasive Enteritis**
- **Mikrobiell nichtinvasive Enteritis**
- **Autoimmun Enteritis (M. Crohn)**

# Mikrobiell invasive Enteritis

Erreger ins Gewebe eindringen und selbst eine Gewebsstörung auslösen

- **Viren:** Rotaviren, Adenoviren, Caliciviren
- **Bakterien:** Salmonella typhi, TBC, Yersinia enterocolitica / pseudotuberculosica, Campylobacter, Tuberkulosis, Aktinomykose
- **Protozoon:** Giardia lamblia

# Typhus abdominalis

## Typhoides Fieber, Bauchtyphus

- En-oder epidemische Infektionskrankheit durch **Salmonella typhi: als Reisekrankheit**
- **Übertragen:** Fekal-oral Infektionsweg - Gesunde Dauerausscheidern (**Reservoir:** Gallenblase) oder durch kontaminierte Nahrung (Trinkwasser)
- **Granulomatöse Entzündung**
- Dünndarm, Splenomegalie, Fokale Leberzellnekrose

## Makroskopie

- **1. Woche**: Schwellung der Peyer Plaques im Dünndarm:  
**Typhome (Granulom)**
- **2. Woche**: Koagulations Nekrose der Plaques mit Ulzeration
- **3. Woche**: Abstoßung der Schorfe, Reinigung der Ulzera, Perforation
- **4. Woche**: Regeneration

## Mikroskopie

- **Salmonellen penetrieren in die Enterozyten**  
**Peyersche Plaques, Lymphknoten**
- **Lymphadenitis: Granulom (Typhom): Erythro- und Bakteriumphagozierte Makrophag-Hyperplasie**
- **Abdominale Muskelwand: Zenker-Nekrose**

# **Mikrobiell nichtinvasive Enteritis**

**nicht die Erreger selbst, sondern deren Enterotoxin**

- **Staphylokokkus aureus, Clostridium botulinum**
- **Cholera**
- **Escherichia-coli-Enteritis**
- **Salmonella**

# Malassimilationssyndrome

- **Maldigestion: Aufspaltung / Digestionstörung**
  - Sekretion von Magen-Pancreas-Saft oder Galle
- **Malabsorption: Transport / Resorptionstörung**
  - **Primär:** ohne histologische Veränderungen (chemische Methoden)
    - **Disaccharid-Malabsorptionssyndrom** (Laktose, Saccharose)
  - **Sekundär:** mit histologischen Veränderungen
    - Tropische Sprue (E.coli, Klebsiella, Enterobacter)
    - **Zöliakie** (non-tropische Sprue)
    - **M. Whipple**

## **Morbus Whipple** (*Tropheryma whipplei*) – PAS

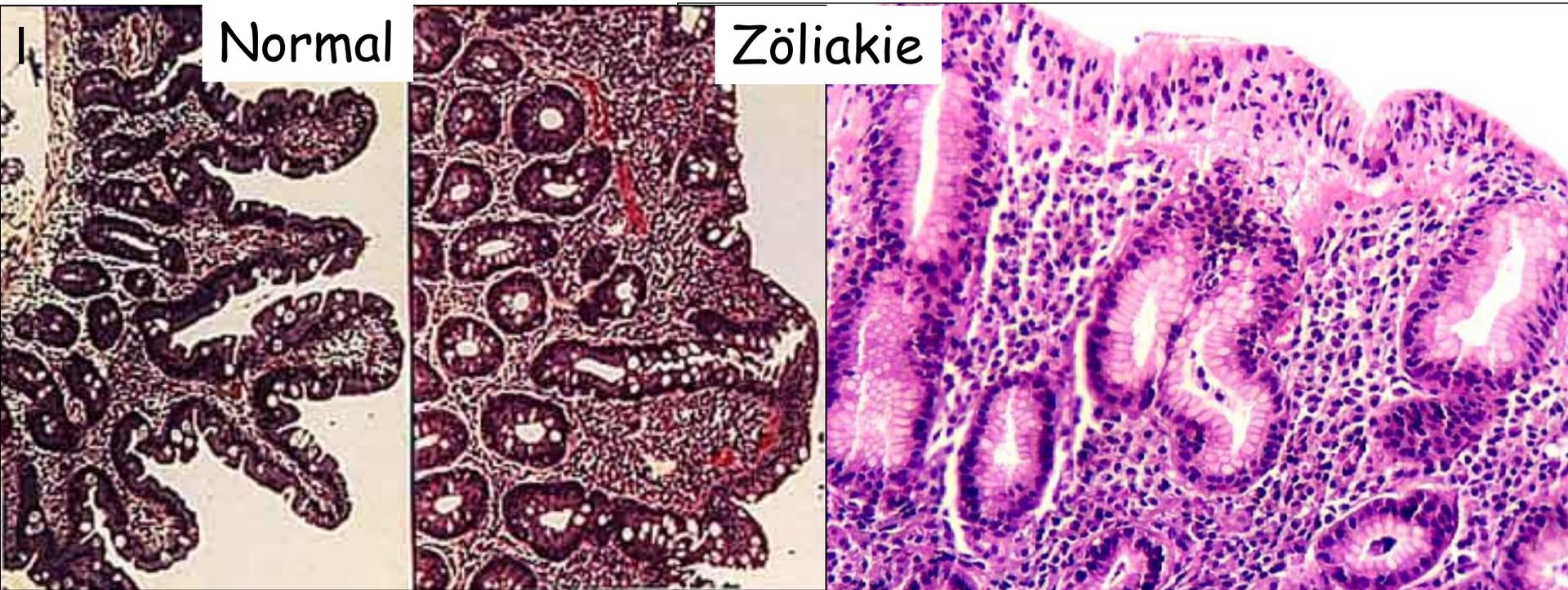
- Inzidenz: 0,4/1.000.000 Einwohner
- Bakterien in Makrophagen - Lymphgefäße - Ödem
- Bauchschmerzen, Steatorrhoe, Fieber, ZNS, Gelenken
- Antibiotiken

# Glutensensitive Enteropathie - Zöliakie

- 1:100-300 Einwohner, Kinder, 20-50 J. Erwachsene, Frauen
- Weizen-Kleber-Proteins: **Weizen, Gerste, Roggen, Hafer**
- **Gluten, Gliadin**: Antigenpräsentation für CD4+ T Zellen, CD8 + T Zellen gegen die Epithelzellen, Plasmazell:  
**Autoantikörpers** (Blut: Diagnose)
  - Anti-Gliadin-AK
  - Anti-Tissue Transglutaminase AK (TTG)
  - Anti-Endomysium-AK

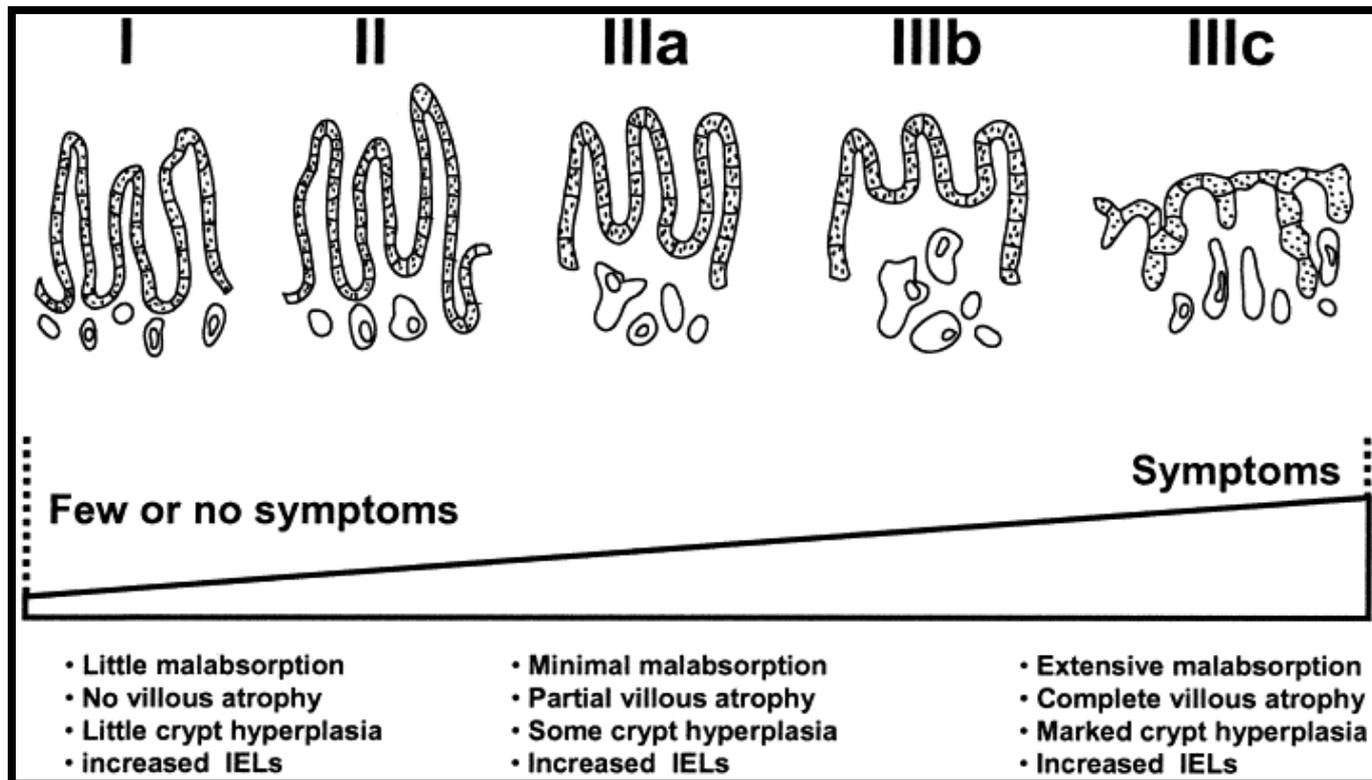
# MIKROSKOPIE

- **Zottenatrophie** (norm. Zotten:Krypten = 4:1)
- **Entzündung: Plasmazellen** in Lamina propria
- **CD3, CD8 + Lymphozyten** zwischen der Epithelzellen (IEL)
- **Drüsen:** Regeneration, Hyperplasie: zweigig



# Diagnose

1. Beschwerdebild
2. Serologie
3. Histologie



# MARSH-OBERHUBER GRADE

*Normale Zotten / Krypten >2.5.*

<b>Grade</b>	<b>IEL / 100 Enterozyten – jejunum</b>	<b>IEL / 100 Enterozyten - duodenum</b>	<b>Krypten Hyperplasie</b>	<b>Villi</b>
<b>0</b>	<40	<30	Normal	Normal
<b>1 (infiltrative)</b>	>40	>30	Normal	Normal
<b>2 (hyper- plastische)</b>	>40	>30	Increased	Normal
<b>3a (destructive)</b>	>40	>30	Increased	Mild atrophy
<b>3b (destructive)</b>	>40	>30	Increased	Marked atrophy
<b>3c (destructive)</b>	>40	>30	Increased	Complete atrophy

# Komplikationen

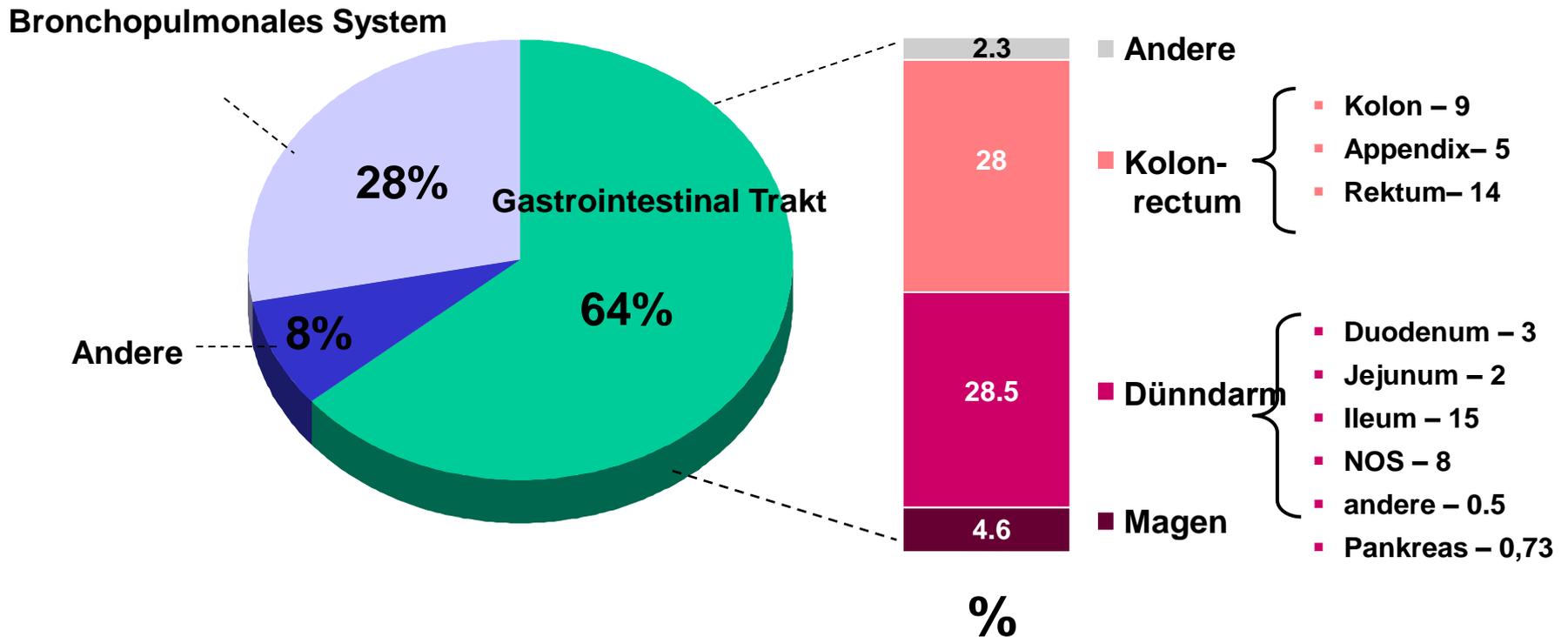
- **Malabsorption**: Diarrhö, Gewichtsverlust, Wachstumsstörungen, gedundtenes Abdomen
- **Osteoporose** (sekundär Hyperparathyreoidismus)
- **MALT-Lymphom**
- **Dermatitis herpetiformis Duhring**

# TUMOREN

- **Gutartige:**
  - Mesenchymale: Lipom, Leiomyom, Schwannom
  - Adenom
- **Bösartige:**
  - Adenokarzinom: sehr selten
  - **NE Tumoren**
  - Lymphomen
  - **GIST**
  - Metastatische Tumoren: Melanom, Mamma, Lymphom

# Lokalisation der neuroendokrine Tumoren

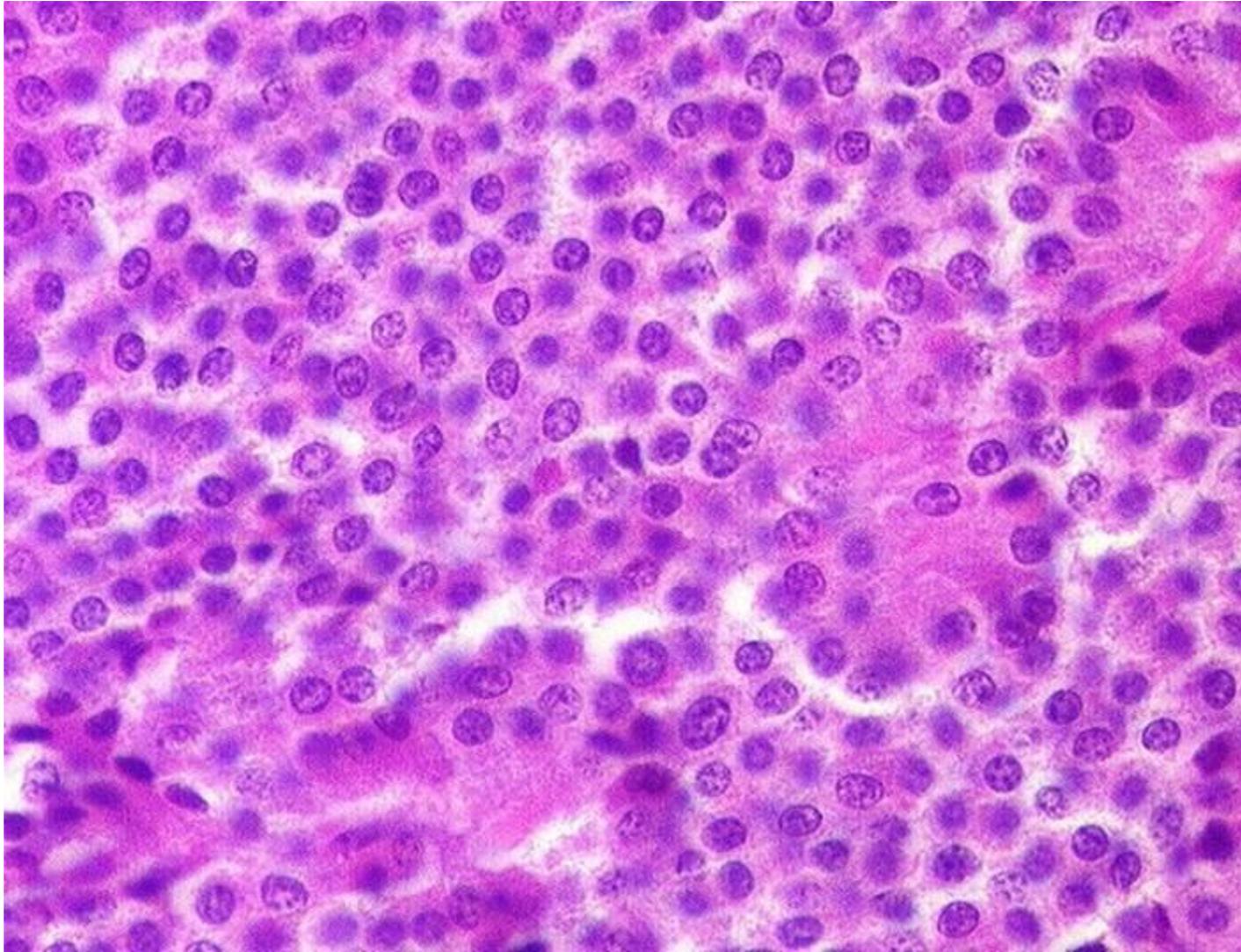
Potenziell alle sind bösartige Tumoren: *Grade, TNM*



NOS=not otherwise specified.

Modlin et al. A 5-Decade Analysis of 13, 715 Carcinoid Tumors  
Cancer, February 15, 2003 (Vol 97)

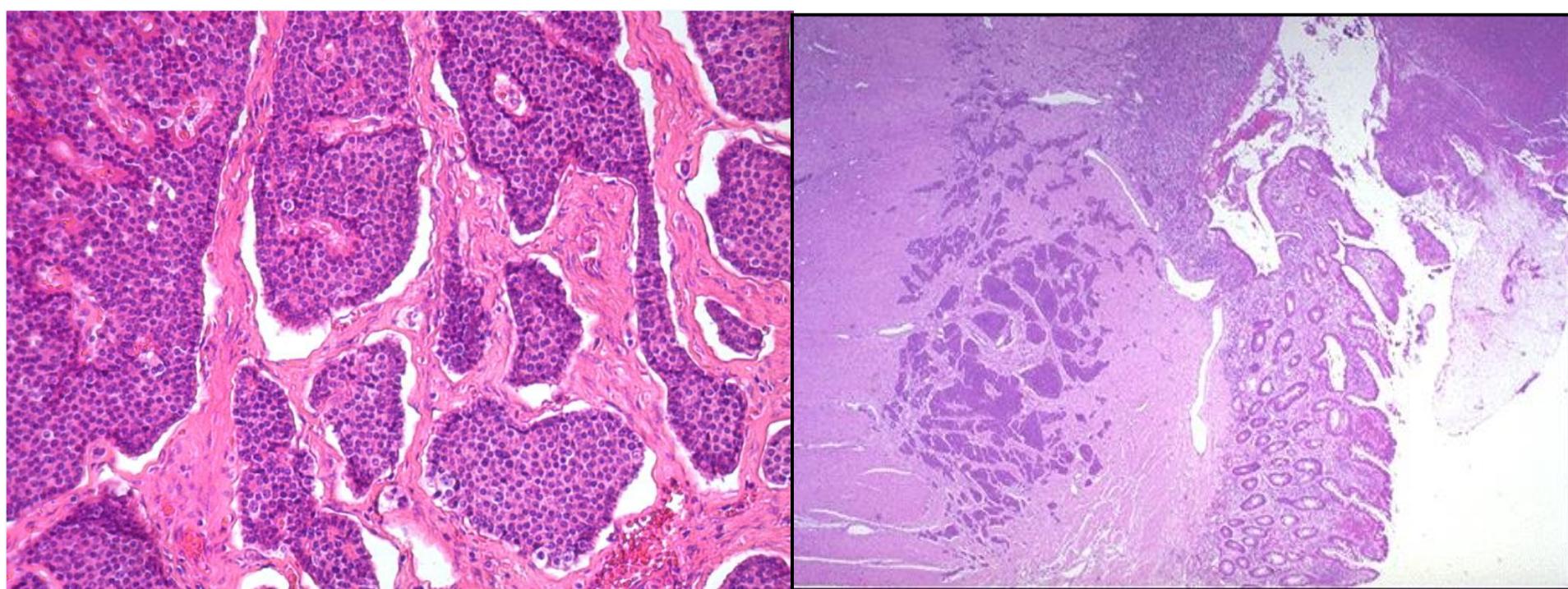
**Histologie:** monomorphe Tumorzellen, eosinophyl, feingranulierte Zytoplasma, Kerne: fein-dispergierte Chromatin (Butterbrot) solid, trabekuläre, pseudoglanduläre Strukturen



- **Duodenum**
  - Gastrinom: MEN1
  - Somatostatinom: Neurofibromatose (NF) Recklinghausen Typ-1
- **Jejunum, Ileum, Meckel Divertikel**
  - Enterochromaffin (EC)-zellige: Serotonin, Substanz P: Karzinoidsyndrom
- **Appendix**
  - Serotonin: Karzinoidsyndrom

# Dünndarm EC (entero-chromaffin) zelliges / Karzinoidsyndrom

- Serotonin, Bradykinin, Substanz P
- in 20% **Karzinoidsyndrom (Lebermetastasen)**
- „Karzinoid Tumor“



- Serotonin Abbauprotein in Harn: 5-hydroxyindoleacetic acid, HIAA (24 Stunden lang gesammelte)
- **Carcinoidsyndrom: Symptomen**
  - 1. Anfallsartige Gesichtsrötung (**Flush**), die sich manchmal auf den gesamten Oberkörper ausdehnt und zum Teil von Herzklopfen und Schweißausbrüchen begleitet wird
  - 2. Krampfartige Bauchschmerzen und **Durchfälle**
  - 3. Atembeschwerden – **asthmatische Symptomen**
  - 4. Herzbeschwerden: **Endokardfibrose des rechten Herzens**

# Dickdarm

# Fehlbildungen

(angeborene oder erworbene)

- Atresien
- Neuronale
- Gefäß
  - **Angiodysplasie**
  - Varizen
- **Divertikel** (Ausspütlungen)

# Divertikulose

## Ausspütlungen der Wand

- **Echte (meist angeborene) Kolondivertikel**  
**Alle Darmwandschichten, Solitär: Meckel Divertikel**
- **Pseudodivertikel: Multiplex (fast in 100%)**
  - **Mukosa, L. muscularis mucosae: durch Schwachstellen**
  - **Balansstoffarme Ernährung:** Spasmen, Druck, fokale Defekte (Gefäßen, Nerven)
  - **Sigma, Kolon descendens**
  - **Komplikationen: Divertikulitis, Blutung, Stenosen, Fistel, Perforation**

# Morbus Hirschsprung

## Kongenitaler Megakolon

- 1:5000-8000, Mann: Frau: 4:1
- **Klinik:** Neugeborene, Kleinkindesalter
- Zerstörte Mekoniumpassage: Obstipation, Ileus
- 2- 40 cm – **Aganglionose** RET Gen (in 10% familiär)
- **Distale Verengung / Proximal Dilatation**
  - Pl. submucosus (Meissner)
  - Pl. myentericus (Auerbach)
- **Extramuraler Plexus**
  - Hyperplasie der Nervenfasern

# Entzündung

# *Kollitis*

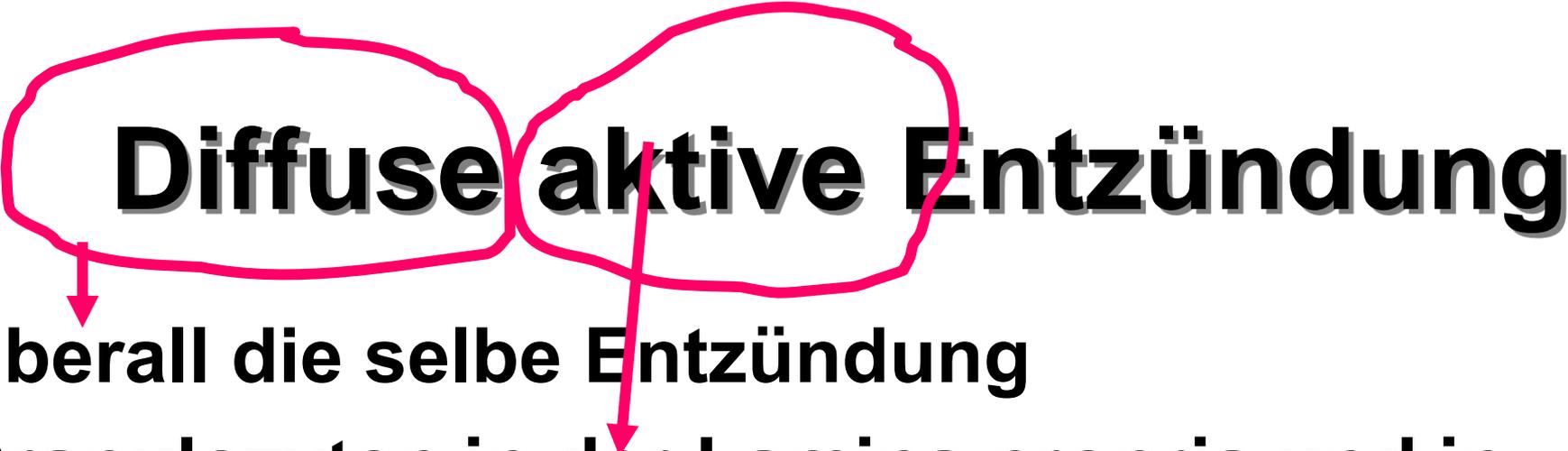
## **Dysenterie:**

**blutig-schleimige, rezivierende Diarrhoe, Tenesmus,  
Krampf**

## **Ähnliche Morphologie**

**Deformierte Kripten  
Lymphozyten, Plasmazellen**

# Diffuse aktive Entzündung



- Überall die selbe Entzündung
- Granulozyten in der Lamina propria und in den Krypten
  - Akute Entzündungsschübe bei **Colitis ulcerosa**
  - Andere:
    - Mikrobielle Kolitis
    - Morbus Crohn
    - Divertikulitis
    - Ischämische Kolitis

# **Autoaggressive Kolitis**

**IBD (Inflammatory bowel disease)  
chronisch entzündliche Darmerkrankung**

**Colitis ulcerosa  
Morbus Crohn**

# Pathomechanismus

## 1. Genetik

1. M Crohn: HLADR7, DQ4, Colitis ulcerosa: HLADRB1

2. **Mutatio NOD2** in Paneth Zellen: **gegen Bakterien**  
**erhöhte Immunreaktion**

3. IL-23 Mutation: IL-17 Produktion

2. **Immunologie**: T4 Zellen (T<sub>H</sub>17 Subtyp: IL17 Produktion):  
Überempfindlichkeitsreaktion

3. **Bakterien**: ohne Bakterien kein IBD

# Colitis Ulcerosa

- 15-25, 60-70 Lebensjahr, im Rektum beginnt, nach prox.
- **Makroskopie:** Hyperämie, granulierte Schleimhaut, **flache Ulzerationen, Pseudopolypen**
- **Mikroskopie:** Mukosa, Submukosa: **chr. Entzündung, Kriptitis, Kriptenabszesse, Einblutung**
- Aktive / Fulminante / Remissionsphase
- **Klinik:** Aktive Phase: blutige Diarrhö, Fieber, Schmerzen, Gewichtsverlust
- Extraintestinale Begleiterkrankungen
- **Komplikationen:** **Toxische Megakolon** (fulminant), Dysplasie, Karzinom

# Fokale aktive Entzündung

- **Granulozyten fokal**
  - **Mikrobielle Kolitis**
  - **Morbus Crohn**
  - **Divertikulitis**
  - **Ischämische Kolitis**

# Morbus Crohn

## Ileitis terminalis / regionalis

20-30, 60-70 Lebensjahre

Rezivierende, **segmentale, transmurale** Entzündung

**Makroskopie:** meist Ileum, Dickdarm, Erosionen, **fissurale Ulzeration, Pflastersteinaspekt**, Wandverdickungen, Stenosen (Schlau-Aspekt), Perforation, Abszesse, Fistel

**Mikroskopie:** transmurale Entzündung, Granulombildung - Riesenzellen (70%), Fibrose, Hyperplasie der Nerven

**Klinik:** unblutige/blutige Diarrhö, Schmerzen, Fieber, Analfissuren, Fistel

Extraintestinale Erkrankungen

**Komplikationen:** Fissuren, Stenose, Perforation, Abszesse, Dyplasie, Karzinom

	<b>Colitis Ulcerosa</b>	<b>M.Crohn</b>
<b>Wo?</b>	<b>Kolon</b>	<b>Überall</b>
<b>SKIP-Läsion</b>	-	+
<b>Pflastersteinaspekt</b>	-	+
<b>Landkartenartige flache Ulkus</b>	+	-
<b>Fissuren</b>	-	+
<b>Transmurale Fibrosierung</b>	-	+
<b>Pseudopolypen</b>	+	-
<b>Karzinomrisiko</b>	++++	+
<b>Granulomen</b>	-	+
<b>Nicht spezifische Entzündung</b>	++++	++
<b>Kryptenabszess</b>	+	-
<b>Transmurale Entzündung</b>	-	+

# Extraintestinale Erkrankungen

- **Sakroileitis, Arthritis**
- **Erythroderma nodosum**
- **Uveitis, Keratitis**
- **Leber: PSC**
- Amyloidose
- Glomerulonephritis

# Mikrobielle Kolitis

- Fokal aktive Entzündung
- Normal bis diffus aktive
  - **invasive**
    - Bazillenruhr (Dysenterie - pseudomembranös)
      - Shigella, E. coli
    - Amöbenruhr
    - Tuberkulose
  - **nichtinvasive Kolitis**
    - toxische, Antibiotiken – Clostridium difficile

# **Pseudomembranöse Kolitis**

**Nach Antibiotische Therapie**

**Clostridium difficile**

**Probiotiken!!!!**

# Chronische Entzündung (nicht aktive)

- **deformierte Krypten, Lymphozyten**
  - **Remissionsphasen bei Colitis ulcerosa** und bei andere Formen der Kolitis

# Spezielle Kolitiden

- **Mikroskopische Kolitis (Neben Symptomen Koloskopie neg.)**
  - Medikamenten, Neben autoimmun Erkrankungen
  - Chr. Wässrige Diarrhö
    - Lymphozytäre Kolitis
    - Kollagen Kolitis: Basalmembran ist verdickt
- **Eosinophyl Kolitis (EC)**
  - Ödem, Erosionen
- **Melanosis coli**
  - Laxativen
  - Braune Pigmente haltende Macrophagen

# Appendizitis

- Leukozytose, Appetitlosigkeit, Erbrechen, rechtseitiger Unterbauchschmerz (**Mc Burney**)
- **ätiologische Faktoren:**
  - Entleerungsbehinderung
  - Bakterielle Infektionen (Enterobius/Oxyuris vermicularis, E.coli)
  - Überempfindlichkeitsreaktionen
- **Morphologisch:**
  - Purulenta, erosiva, ulzerophlegmonosa, gangrenosa
- **Komplikationen:**
  - Peritonitis, Leberabszess, Sepsis, Stenosierung, **Mukozele (Schleimansammlung) - Pseudomyxoma peritonei**

# **Kolon - Polypen**

**Melaena, Okkulte Blutung (Hämokkult Test)**

- 1. Nicht neoplastische Polypen**
- 2. Neoplastische Polypen**
  - 1. Gutartige**
  - 2. Bösartige**

# Tumorartige Läsionen

## Nicht neoplastische Polypen

1. Hyperplastischer Polyp
2. Lymphoider Polyp
3. Hamartomatöse Polypen
  - Juveniler Polyp (hamartomatöse)
  - Peutz-Jeghers-Polyp
4. Endometriose

# Hyperplastischer Polyp

- **BRAF, KRAS**
- **Häufigste Polyp in Kolon und Rektum**
- **<5mm, häufig multiplex**
- **Elongierte Schleimhautkrypten mit verbreitete Proliferationszone**
- **Keine Dysplasie**
- **Sägeblattartige Architektur (Serratierung)**
- **Minimales Karzinomsriziko (groß, viel)**

# Juveniler Polyp

- **Rektosigmoid - Hamartomen**
- **Häufigste Typ eines Kolonpolypen in der ersten Lebensdekade**
- **Manchmal multiplex**
- **Gestielt**
- **Aufgelockerte Stroma mit zystisch erweiterten Drüsen**

# Peutz-Jeghers-Polyp

- Kolon, Rektum – Hamartomen: Sporadisch, Peutz-Jeghers Syndrom
- Gestielt
- Astartige Verzweigung glatter Muskelfasern, die von der Muskularis mukosae ausgehen
- Oberfläche ist mit Enterozyten, Becherzellen bedeckt

# Lymphoider Polyp

- Multiplex, findet man, wo lymphoides Gewebe physiologisch stark entwickelt ist (Anus, Ileum)
- Entstehung: reaktiv bei einer Entzündung oder bei Immunreaktionen
- Große Lymphfollikel mit Keimzentren

# Endometriose

- Extragenitale Endometriose
- Rektum, Sigma
- Blutung mit der Zyklus

# Neoplastische Polypen - Adenom

- Gutartige Tumoren des Drüsenepithels
- Fakultative Präkanzerosen: Adenom-Karzinom-Sequenz
- In Autopsiestudien 50-60%
- Häufigkeitsmaximum: 6.-7. Lebensjahrzehnt

- **Tubuläres Adenom**

- **Tubulovillöses Adenom**

- **Villöses Adenom**

- **Serratierte Adenom**

**APC, KRAS, TP53**

- **BRAF, KRAS, CIMP (CpG-Island-Methylation-Phänotyp)**

# Adenom

- **Low grade Dysplasie**
  - Mit gering/mittelgradiger Dysplasie
- **High Grade Dysplasie**
  - Mit hochgradiger Dysplasie

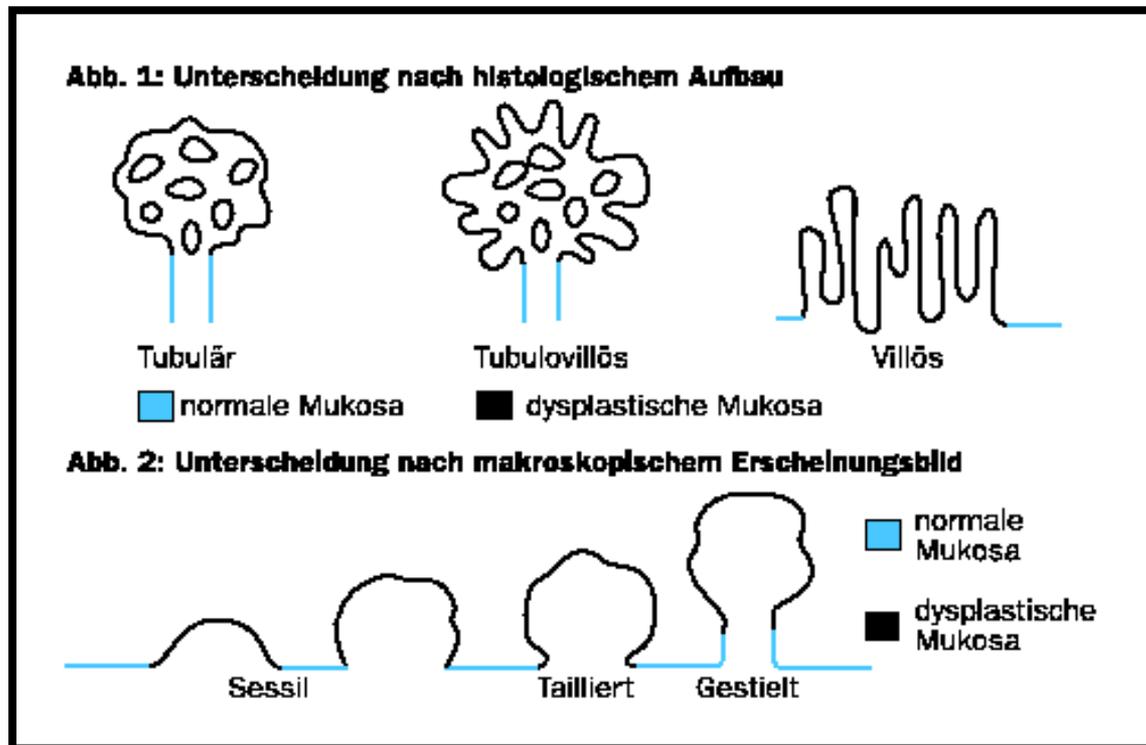
## **DIE GRÖÖE IST DER GRUND**

Kleiner als 1 cm – niemals

**Über 4 cm** – 40% malignische Transformation

	<b>Makroskopie</b>	<b>Mikroskopie</b>	<b>Karzinomrisiko Dysplasie</b>
<b>Tubulär</b> (60-65%)	Gestielt kleiner	Verzweigte Tubuli	+ low grade
<b>Villöse</b> (5-11%)	Sessil (breitbasig) größer	Finger- oder zottenartige Architektur Basophyles, pseudostratifiziertes Epithel	++++ high grade
<b>Tubulovillös</b> (20-26)		Tubuläre und villöse Str.	
<b>Serratiert</b> ( <b>SSA:3-5%</b> ) ( <b>TSA:1%</b> )	<b>SSA:</b> größer Rechtskolisch <b>TSA:</b> kleiner überall	<b>SSA:</b> sägeblattartig bis untere Kryptendrittel, basal T und L förmige, dilatierete Krypten <b>TSA:</b> ~tubulovillöse Adenomen Stark serratiertes eosinophyles Epithel mit „ectopic crypt foci“ (ECF)	<b>SSA:</b> ++++ <b>TSA:</b> +

# Tubuläres – villöses Adenom



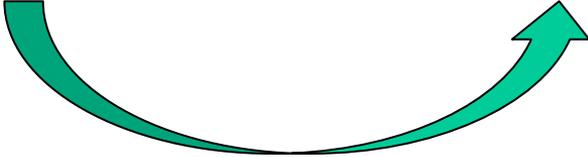
	Tubulär	Tubulovillös	Villös
Villöse Anteile	$\leq 25\%$	25-75%	$\geq 75\%$

## Klinik

Die meiste sind stumm; okkultes Blutung  
Fakultative Präkanzerose

# Adenom - Genetik

## Adenom-Karzinom Sequenz



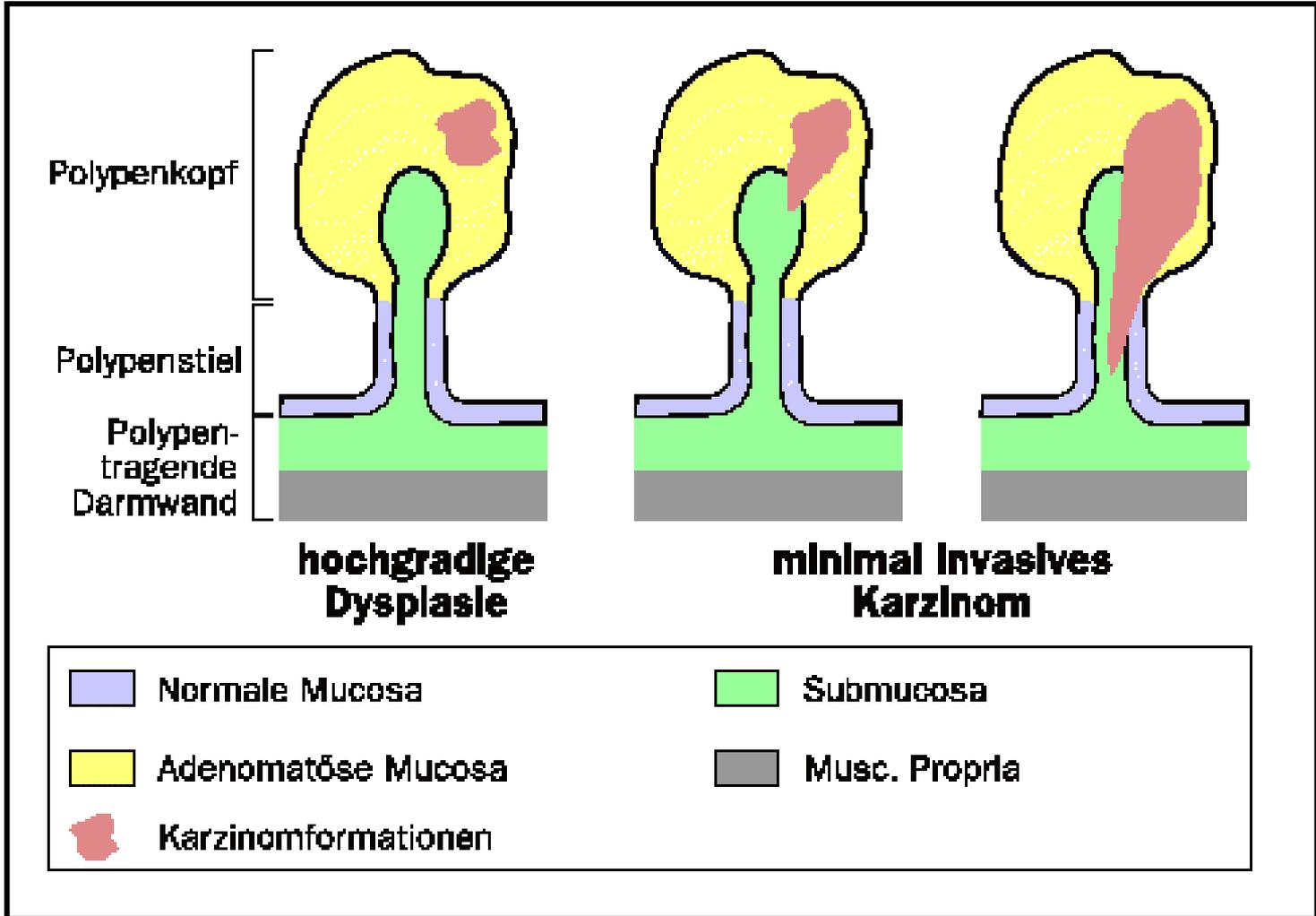
Low und high grade dysplasie

- **Adenom „klassische“: tubulär-villöse:**  
APC, KRAS, TP53 Gen
- **Serratierte Adenom:**  
BRAF, KRAS,  
DNA Methylation **MSI** (MLH1, MSH2)

# Modifizierte Wien-Klassifikation der gastrointestinalen epithelialen Neoplasien

## Der Pathologe 2001

- Kategorie 1 Keine Neoplasie
- Kategorie 2 „Indefinite“ für Neoplasie
- **Kategorie 3 Geringgradige Neoplasie** der Schleimhaut (**Low-grade-Adenom/Dysplasie**)
- **Kategorie 4 Hochgradige Neoplasie der Schleimhaut**
  - 4.1. **High-grade-Adenom/Dysplasie**
  - 4.2. **Nichtinvasives Karzinom (Carcinoma in situ)**
  - 4.3. Verdacht auf invasives Karzinom
  - 4.4. **Intramukosales Karzinom**
- Kategorie 5 **Submukosales invasives Karzinom** (Karzinom mit Invasion der Submukosa oder tiefer)



# Dickdarmkarzinomen

mit Infiltration der Submukosa oder tiefere Wandschichten

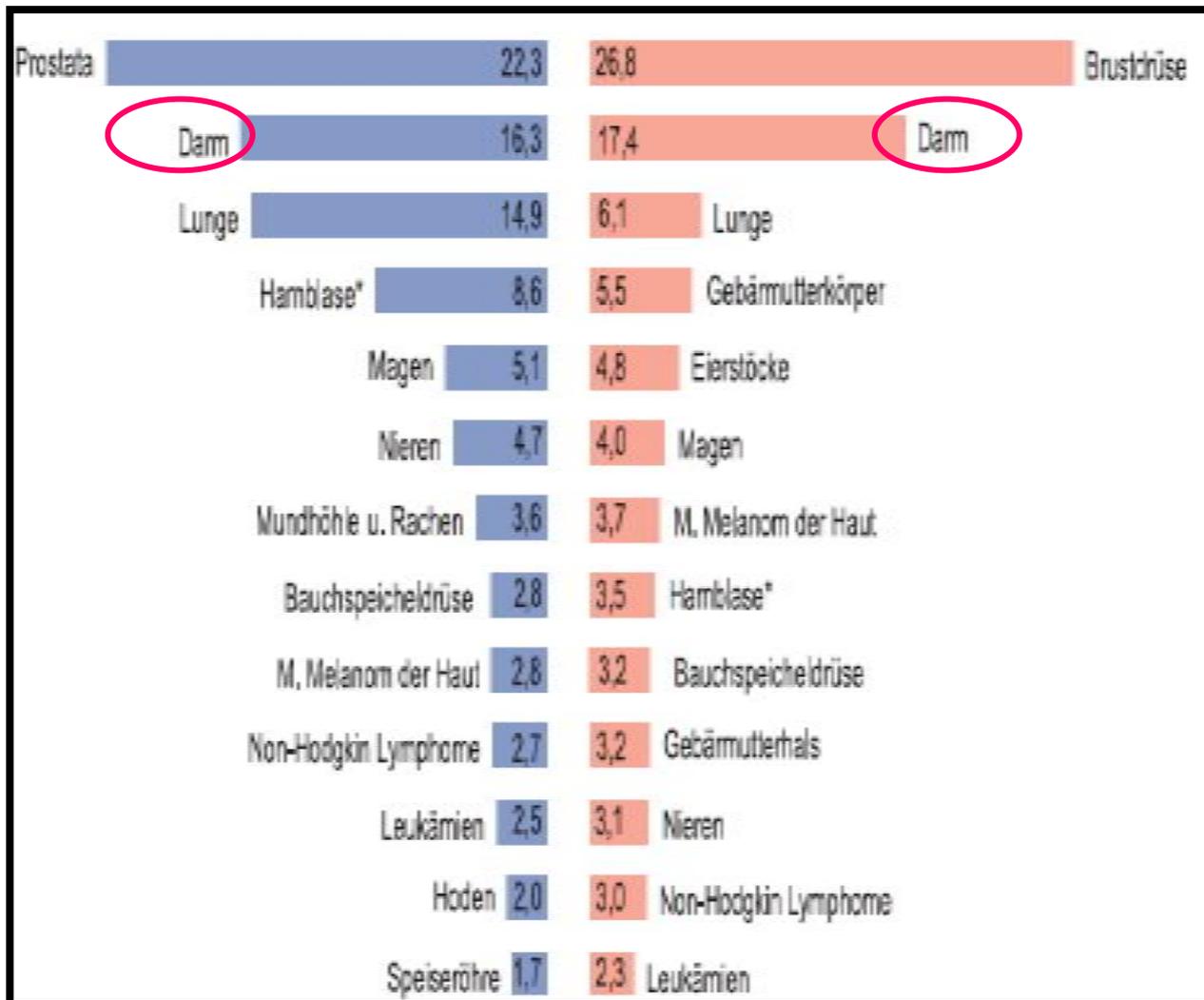
Hohe Inzidenz: Europa, Nordamerika, Australien, Japan

**TUMORMARKER: CEA**

- **Sporadisch**
  - De novo
  - **90%: Adenoma-Karzinoma Sequenz**
- **Genetisch determinierete Disposition**
  - HNPCC, Polypose-Syndrom, Li-Fraumeni Syndrom

# Krebserkrankungen

## 424.000 Neuerkrankungen 2002 in der BRD



# Rizikofaktoren des sporadischen Karzinoms

- Positive Familienanamnese
- Ballnastoffarme, fleischreiche Ernährung
- Rauchen
- Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

# Makroskopie

- Polypoid (exophytisch)
- Ulzerierende (endophytisch)
- Diffus-infiltrierendes Wachstum

# Mikroskopie

- **Adenokarzinom**
  - Grade1: >50% Tubulusbildung, Grade2: 50-95% Tubulusbildung, Grade3: 0-49% Tubulusbildung
- **Muzinöses Karzinom:** >50% extrazelluläre Muzin
- **Siegelringzelliges Karzinom:** >50% Siegelringzellen
- **Adenosquamöses Karzinom**
- **Medulläres Karzinom:** Polymorphe Zellen, mit diffuses Wachstum, dens lymphoides Infiltrat
- **Serratiertes Karzinom**

# MOLEKULARPATHOLOGIE

- **Chromosomalen Instabilität: „Klassik“** 75%
  - Adenom-Karzinom Sequenz
  - **Sporadisch:**
    - APC, KRAS, DCC/SMAD4, TP53
  - **Hereditär:** Keimbahnmutationen
  
- **MIN/MSI:** 10-15%
  - **Sporadisch:** der Promotorhypermethylierung (CIMP: CpG-Island-Methylation-Phänotyp) von Genen: MLH1 (DNA-Mismatch-Reperatur-Protein) Funktionsverlust
  - **Hereditär:** HNPCC, Keimbahnmutation der DNA-Mismatch-Reperatur-Gene (MSH1, MLH2, MSH6, PMS2): TGF $\beta$ , IGF2R, BAX,  $\beta$ -Catenin - Tumorentstehung

# Molekulärgenetische Veränderungen

## Karzinogenese

	Hereditär	Hereditär	Hereditär	Sporadische	Sporadische	Sporadische
Molekulargenetik	Klinik	Histologie	Genetik	Klinik	Histologie	Genetik
Adenom-Karzinom Sequenz	FAP	Mehrere Adenomen Karzinom	APC Keimzell Mutation	Linksseitige Tumoren	Adenom Karzinom	Mehrere Gen: APC, k-ras, SMAD2,4 (TGFβ), P53
Mikrosatelliten Instabilität	HNPCC (Lynch S.)		Missmatch Repair Gen MLH1, MSH2 Inaktivierung in Keimzellen	Rechtsseitige Tumoren	De novo Serrated Adenom Muzinöse Karzinom	Missmatch Repair Gen MLH1, MSH2 Somatische Mutation

# Hereditäre Kolonpolypose - Karzinom

- **HNPCC** – (herediter nicht-polypöse Colon Cc.) Lynch-Syndrom
  - Familiär, A.dom.
  - **Mikrosatelliteninstabilität** (Mismatch repair Gen defekt)  
**Keimbahnmutation: MLH1, MSH2, MSH6, hPMS1, hPMS2**
  - **junge Patienten, rechtsseitige, muzinöse Tumoren**
  - Frühe Auftreten, mehrere Karzinome, Tumoren:  
Endometrium, Ovar, Pancreas, Gallenwege, Dünndarm,  
Ureter
  - **Chemotherapie: MSI Instabilität (5-FU-Resistenz)**

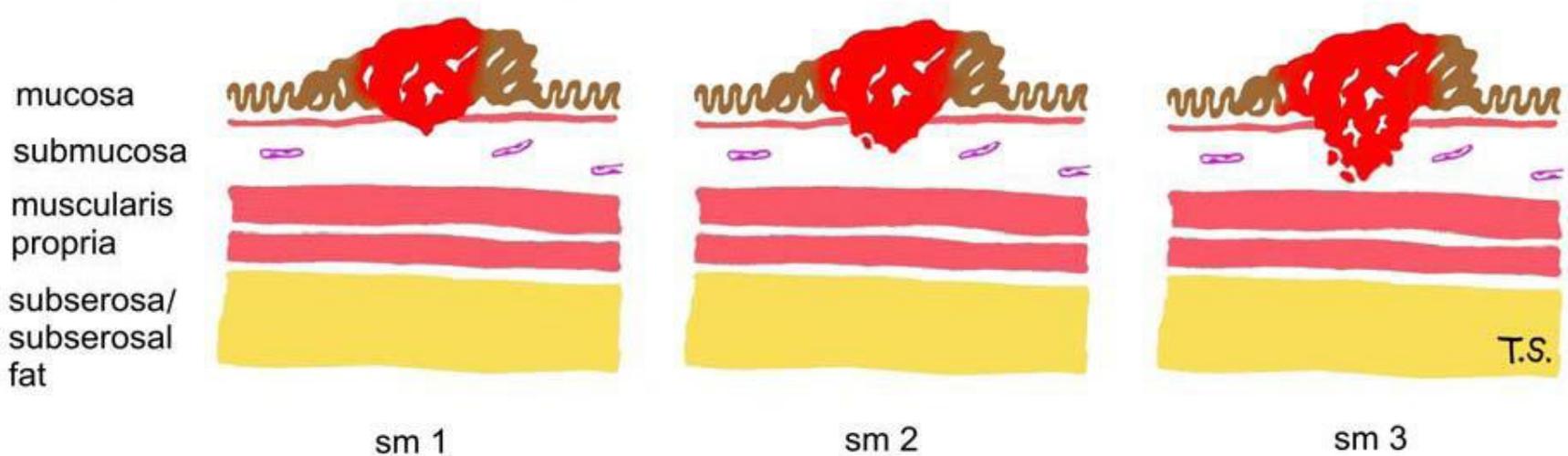
# Metastasen

- **Hämatogen:** Leber, Lunge (Rektum: Leber / Lunge)
- **Lymphogen:** regionale Lymphknoten
- **Lokale** Infiltration, Peritoneale Karzinose
  
- **Mittlere 5-Jahres-Überlebensrate: 55-60%**
  - TNM Stadium
  - Vollständigkeit des Resektion

# TNM Klassifikation

- **Tis - In situ Karzinom:**
  - Epithel, Infiltration des Lamina propria
- **T1 – Submukosa**
- **T2 – Muskularis propria**
- **T3 – Subserosa**
- **T4 – Infiltration den umliegenden Strukturen**
  
- **N1 – Lymphknotenmetastasen: 1-3**
- **N2 – Lymphknotenmetastasen: mehr als 4**

# Substaging pT1: nicht polypöse Tumors Kikuchi levels



Lymphknoten metastase

2%

8%

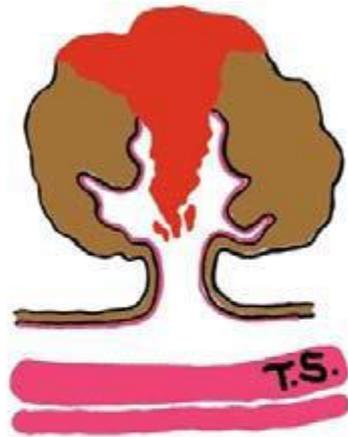
23%

# Substaging pT1: Pedunculated Tumors

## Haggitt levels



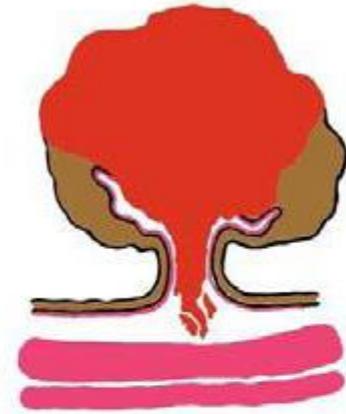
Level 1:  
invasion of the  
submucosa but  
limited to the head  
of the polyp



Level 2:  
invasion extending  
into the neck of  
polyp



Level 3:  
invasion into any  
part of the stalk



Level 4:  
invasion beyond the  
stalk but above the  
muscularis propria

# Dukes Stadien

**Dukes A = T1**

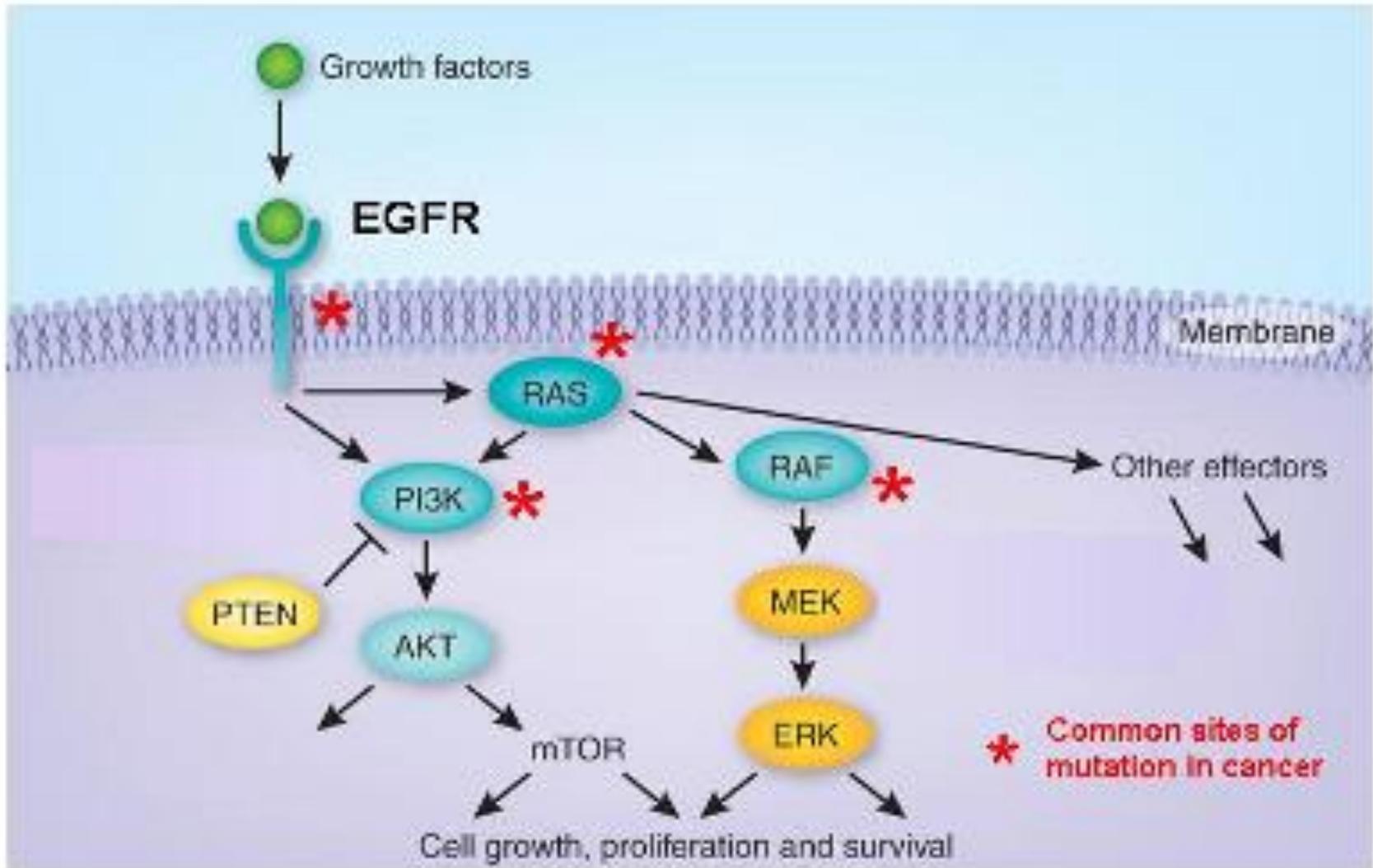
**Dukes B = T2 N0**

**Dukes C = T3 N1**

**Dukes D = M1 T4**

# Therapie

- Operation
- Chemotherapie
  - Neoadjuvant
  - Adjuvant
- Radiotherapie: Rektum: präoperativ
- Target- gezielte Therapie
  - **Anti-EGFR – wenn k-ras nicht mutiert, nicht konstitutive aktiviert ist (Lungenadenokarzinom)**
  - VEGF Inhibitor



# Polypose-Syndrome

- Zahlreiche (mehr als 100) Polypen der gleichen Art
- **Adenomatöse**
  - Familiäre adenomatöse Polypose (FAP)
  - Gardner Syndrom
  - Turcot Syndrom
  - MUTYH-assoziierte Polypose
- **Hamartomatöse**
  - Peutz-Jeghers-Syndrom
  - Juvenile Polypose
  - Cowden-Syndrom

# Familiäre Adenomatöse Polyposis - FAP

- > 100 Stück, kolorectale Polypen, 20.-30. J.
- Keimbahnmutation in Chr 5q21: **APC Gen, A.dom. vererbte**
- **Tubuläre Adenomen**: Kolon, Magen, Duodenum
- In 20-25 Jahren wird zu Karzinom: **Karzinomrisiko 100%**
- Karzinomprofilaxis: Totale Proktokolektomie
- **Gardner-Sy.:** Osteome, Fibrome, Leiomyome, Epidermoidzysten, Zahnüberzahl, Haut- und Bindegewebstumoren, Pancreas, Magen, Ösophagus, Lunge, Prostata **Karzinomen**
- **Turcot-Syndrom:** Medulloblastome im Kindesalter

# Peutz-Jeghers-Syndrom

- LKB1 (Suppressor Gen) Keimzell Mutation: Serin-Treonin Kinase
- **Hamartomatöse** Polypen
- ganze GI Trakt
- melanotische mukokutane Pigmentation

# Cowden Syndrom

- **PTEN**, A.dom. vererbt
- **Hamartomatöse Polypen**
- Mukokutan Läsionen(Fibrome, Papillome) Keratose der Hände/Füße, Mamma und Ovarienzysten, Schilddrüse, Mamma Tumoren

# Neuroendokrine Tumoren

- **Potentiell bösartige Tumoren**
  - Grade: Mitozenzahl, Ki-67 Index
  - TNM
- APUD Zellen, Frühe Stadium: Submukosal
- MEN-1-Gen-Mutationen
- Kolon: selten
- Rektum: häufig (13% aller GI NE Tumoren)

# Analkanal

1. **Entzündungen:** Analfissur, Abszessen, Fistel (M.Crohn), Hämorrhoiden, venerische Infektionen, Hauterkrankungen
2. Condyloma acuminatum (HPV 6,11)
3. **Bowenoide Papulose** (HPV11) – hochgradige Dysplasie
4. **Anale intraepitheliale Neoplasie** (AIN, Morbus Bowen)
  - HPV 16/18, Präkanzerose (siehe: Zervix)
  - Leuko- oder Erythroplakia
5. **Tumoren**
  - Verruköses Karzinom (Riesenkondylom Buschke-Loevenstein)  
HPV 6/11, spezielle Plattenepithelk.
  - Analkarzinom: Plattenepithel-, oder Adenokarzinom
  - Maligne Melanome

# ILEUS: Darmverschluss

- **Mechanischer Ileus**
  - Strangulationsverschlüsse: Volvulus, Invagination
  - Obturationsverschlüsse: Tumor, Verwachsungen, Gallensteine
- **Paralytischer / Funktioneller Ileus**
  - Toxisch: Urämie, Hypokalaemie
  - Reflektorisch: Pankreatitis
- **Vaskulärer**
  - Infarkt: Nerven

# PERITONEUM 1.

- **Ascites**: chylosus, haemorrhagicus,
- Haemascos: Trauma, Leber/Milz Ruptur, Extrauterin Gravidität
- Pneumascos: Perforation
- **Peritonitis**
  - circumscripta
  - diffuse
  - fibrinosa, purulenta, ichorosa
  - Sepsis, Ileus

# PERITONEUM 2.

## Tumorartige Läsionen - Tumoren

- **Mesothel: Zysten, Mesotheliom**
- **Peritoneale Karzinose**
- **Peritonitis karzinomatosa**
- **Pseudomyxoma peritonei: mucinöse Ovarium Tumoren - Implantation**
- **Retroperitoneale Tumoren**

# **Akutes Abdomen**

- **Entzündungen: Appendizitis, Cholezystitis, Divertikulitis  
Pankreatitis, Adnexitis**
- **Extrauterin Gravidität**
- **Perforation**
- **Vaskuläre: Herniatio, Invagination, Volvolus,  
Ovariale Zysten, Mesenterial Thrombose, Aorta  
Aneurysmen**
- **Steine: Gallensteine / Urolithiase**
- **Extraabdominale: Urämie, Herzinfarkt,  
Hypo/Hyperglykaemie, Intoxication: Kalium,  
Nikotin, Blei**
- **Tetanie, Hämolitische Anaemie**